

## KOSZYK II. PYTANIE 87

## Restenoza po zabiegach przezskórnej angioplastyki wieńcowej — przyczyny, rozpoznawanie, postępowanie

dr n. med. Arkadiusz Pietrasik, dr n. med. Adam Rdzanek

I Katedra i Klinika Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Przedrukowano za zgodą z: Filipiak K.J., Grabowski M. (red.). Repetytorium z kardiologii. Koszyki pytań do egzaminu specjalizacyjnego. Tom 2. Via Medica, Gdańsk 2013: 344–350

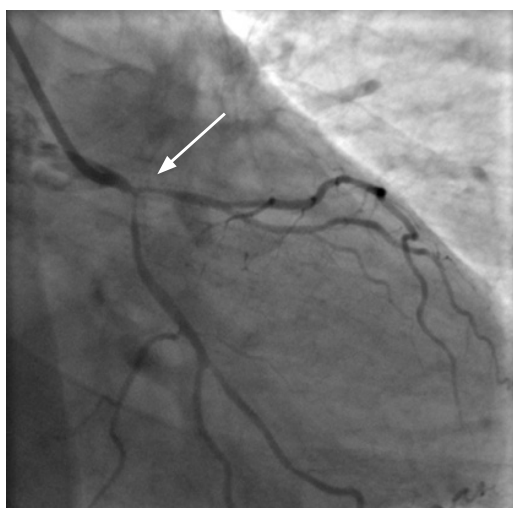
## Definicja i przyczyny restenozy

Od czasu pierwszych doniesień na temat zastosowania przezskórnej interwencji wieńcowej **restenoza**, definiowana jako **nawrót zwężenia** w miejscu poddanym uprzednio angioplastyce, była jednym z głównych ograniczeń odległej skuteczności tej formy rewaskularyzacji [1]. Na podstawie danych z badań obserwacyjnych częstość występowania restenozy po zabiegach klasycznej angioplastyki balonowej (POBA, *plain old balloon angioplasty*) określano w przybliżeniu się na poziomie 30–60% (ryc. 1).

W patogenezie zjawiska restenozy po POBA można wyróżnić kilka mechanizmów. Pierwszym jest efekt tak zwanego elastycznego odbicia (*elastic recoil*), będący konsekwencją rozciągnięcia, a następnie biernego skrócenia włókien sprężystych warstwy

środkowej ściany naczynia [2, 3]. Kolejnym mechanizmem biorącym udział w procesie restenozy jest przebudowa ściany naczynia (*remodeling*), związana ze zwiększoną produkcją białek macierzy międzykomórkowej, mogąca przybierać formę zarówno remodelingu pozytywnego, jak i negatywnego [4]. Ponadto w odpowiedzi na uraz wywołany cewnikiem balonowym dochodzi do dysfunkcji śródbłonna naczyniowego, a tym samym aktywacji miejscowych procesów zapalnych prowadzących do powstania nowej tkanki (*neointimy*). Nadmierna, niekontrolowana proliferacja *neointimy* może powodować nawrót zwężenia oraz skutkować upośledzeniem przepływu przez tętnice wieńcowe.

Wprowadzenie do praktyki klinicznej stentów wewnątrznacyniowych przyczyniło się w dużym stopniu do poprawy zarówno bezpośrednich, jak i odległych wyników interwencyjnego leczenia choroby wieńcowej. Stenty, dzięki wyeliminowaniu zjawisk *elastic recoil* i negatywnego remodelingu naczynia, spowodowały zmniejszenie częstości występowania nawrotu zwężenia, co skutkowało redukcją liczby zabiegów ponownych rewaskularyzacji. Mimo to restenoza w stencie konwencjonalnym nadal pozostaje istotnym problemem klinicznym dotyczącym 20–30% pacjentów poddanych zabiegom angioplastyki wieńcowej, u których dochodzi do nadmiernej, nasilonej proliferacji *neointimy* w obrębie implantowanej uprzednio protezy wewnątrznacyniowej. Proliferacja *neointimy* jest zazwyczaj procesem powolnym. Obserwacja ta stała się podstawą do opracowania stentów uwalniających substancje antyproliferacyjne (DES, *drug eluting stent*), których specjalna konstrukcja umożliwia przedłużone, lokalne uwalnianie leków hamujących proces tworzenia *neointimy*. Za-



**Rycina 1.** Przykład restenozy (strzałka) w stentach implantowanych do lewej tętnicy wieńcowej (materiał z Pracowni Kardiologii Inwazyjnej I Katedry i Kliniki Kardiologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego)

**Tabela 1. Zestawienie czynników ryzyka restenozy w stencie konwencjonalnym oraz w stencie uwalniającym substancję antyproliferacyjną (zmodyfikowano na podstawie Lowe H.C. i wsp. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 39: 183–193)**

Zależne od pacjenta	Zależne od morfologii i lokalizacji zmiany	Związane z techniką zabiegu
<b>W stencie konwencjonalnym (BMS)</b>		
Cukrzyca	Zmiany o typie przewlekłej całkowitej okluzji	Konieczność stosowania kilku stentów
Przewlekła choroba nerek	Zmiana miażdżycowa typu C według klasyfikacji AHA	Pęknięcie przeseł stentu
Wysokie wartości CRP	Zmiana w obrębie bifurkacji	Brak pełnej apozycji i ekspansji stentu
Wysokie wartości IL-6	Ostialna lokalizacja zwężenia	MLD po zabiegu < 3 mm
Niskie wartości IL-10	Długość zmiany > 20 mm	
Wywiad przebytej restenozy	Średnica światła naczynia < 3 mm Zmiana zlokalizowana w gałęzi przedniej zstępującej Zmiana zlokalizowana w obrębie pomo- stu żylnego	
<b>W stencie uwalniającym substancję antyproliferacyjną (DES)</b>		
Cukrzyca	Zmiany o typie przewlekłej całkowitej okluzji	Konieczność postdylatacji stentu o zbyt małym rozmiarze
Przewlekła choroba nerek leczona hemodializami	Zmiana miażdżycowa typu C według klasyfikacji AHA	Pęknięcie przeseł stentu
Płeć żeńska	Zmiana w obrębie bifurkacji	Brak pełnej apozycji i ekspansji stentu
Przebyty zawał serca	Ostialna lokalizacja zwężenia	Brak jednolitej ekspansji stentu
Przebyte zabiegi angioplastyki wieńcowej	Długość zmiany > 20 mm	Brak jednolitego uwalniania leku
Oporność na leki antyproliferacyjne	Średnica światła naczynia < 2,75 mm	Obecność odstępu między sąsiadującymi stentami
Nadwrażliwość na leki antyproliferacyjne	Obecność masywnych zwapnień Zmiana zlokalizowana w gałęzi przedniej zstępującej	Uraz ciśnieniowy przylegającego do stentu fragmentu naczynia

BMS — *bare-metal stent*; AHA (*American Heart Association*) — Amerykańskie Towarzystwo Kardiologiczne; CRP (*C-reactive protein*) — białko C-reaktywne, IL-6 — interleukina 6; IL-10 — interleukina 10; DES — *drug-eluting stents*; MLD (*minimal lumen diameter*) — minimalny wymiar światła naczynia

stosowanie DES, skutkowało dalszym zmniejszeniem częstości zjawiska restenozy. Jak wynika z danych pochodzących z badań klinicznych, częstość występowania nawrotu zwężenia po implantacji DES wynosi 13–22% w zależności od rodzaju użytej platformy, stosowanej substancji antyproliferacyjnej, morfologii zmiany miażdżycowej, występowania chorób współistniejących, a także od techniki wykonywania zabiegu [5, 6] (*patrz także* tab. 1).

### Rozpoznanie i klasyfikacja restenozy

Wystąpienie restenozy w stencie w większości przypadków powoduje nasilenie dolegliwości dławicowych, pogorszenie jakości życia oraz wpływa niekorzystnie na rokowanie odległe pacjentów. U co drugiego pacjenta z restenozą w stencie dochodzi do

wystąpienia ostrego zespołu wieńcowego, częstość występowania zawału serca wynosi zaś około 20%. Ponadto przeszło 50% chorych wymaga przeprowadzenia ponownych wysokospecjalistycznych procedur rewaskularyzacyjnych.

Podstawową metodą diagnostyczną umożliwiającą potwierdzenie rozpoznania restenozy w stencie pozostaje inwazyjna koronarografia. Na podstawie obrazu angiograficznego Mehran i wsp. [7] wyróżnili cztery typy restenozy:

- typ I ogniskowy (< 10 mm długości):
  - IA — w miejscu połączenia stentów lub w przerwie między stentami,
  - IB — brzeżny,
  - IC — ogniskowy w obrębie stentu,
  - ID — wieloogniskowy;

- typ II rozlany — ograniczony do stentu (> 10 mm długości);
- typ III proliferacyjny — obejmujący przyległe segmenty naczynia (> 10 mm długości);
- typ IV — całkowita okluzja naczynia w obrębie stentu.

Najczęściej występującym typem restenozy w stencie konwencjonalnym jest typ rozlany — występuje w około 50% przypadków. Typ ogniskowy obserwowano w 40% przypadków, typ proliferacyjny zaś — w około 10%. W przeciwieństwie do stentów konwencjonalnych restenozą w DES częściej ma charakter ogniskowy (63%).

### Postępowanie

Wybór metody leczenia zależy od rodzaju stentu, typu restenozy i związanego z tym wyjściowego patomechanizmu powstania (tab. 2) [8].

Dostępne metody leczenia restenozy w stencie to:

- angioplastyka balonowa (POBA):
  - z użyciem balonów tnących,
  - z użyciem balonów modyfikujących (*scoring balloons*),
  - z następną terapią doustną postacią rapamycyny,
  - z użyciem cewników balonowych pokrytych substancją antyproliferacyjną (DEB, *drug-eluting balloons*);
- abłacja laserowa;
- rotablacja;

- aterektomia;
- brachyterapia wewnątrzwieńcowa;
- stenty uwalniające substancje antyproliferacyjne (DES);
- operacja pomostowania tętnic wieńcowych.

Dane dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności poszczególnych metod leczenia restenozy w stencie nie przemawiają w sposób jednoznaczny za wyborem którejkolwiek z alternatywnych strategii terapeutycznych. Wysoka częstość ponownego nawrotu zwężenia jest podstawowym ograniczeniem leczenia restenozy w stencie za pomocą klasycznych cewników balonowych (39–69%). **Zastosowanie wewnątrznacyniowych technik terapeutycznych**, takich jak implantacja kolejnego konwencjonalnego stentu metalowego, abłacja laserowa, rotablacja, aterektomia czy użycie balonów tnących, również były związane z dużą częstością ponownego nawrotu zwężenia, a tym samym nie przyniosły poprawy wyników leczenia. Wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC, *European Society of Cardiology*) dopuszczają jednak możliwość zastosowania balonu tnącego lub nacinającego w celu uniknięcia uszkodzenia przylegających do stentu fragmentów naczynia, spowodowanego przemieszczeniem się cewnika balonowego w trakcie inflacji (klasa zaleceń IIb, poziom dowodów C).

**Brachyterapia wewnątrzwieńcowa** zredukowała częstość nawrotu zwężenia do poziomu 16–23% [9]. Ograniczona dostępność oraz wyniki kolejnych ba-

**Tabela 2. Potencjalne patomechanizmy restenozy oraz wybrane opcje terapeutyczne w zależności od typu restenozy (zmodyfikowano wg [8])**

Typ restenozy	Potencjalny mechanizm	Opcje terapeutyczne
Ogniskowy w obrębie stentu (typy IC wg Mehran)	Brak pełnego rozprężenia	POBA
	Pęknięcie przęseł stentu	DES, POBA
	Reakcja ściany naczynia	DES, POBA
	Niejednolita dystrybucja leku	DES, POBA
Ogniskowy brzeżny i wielogniskowy (typy IA, IB, ID wg Mehran)	Brak całkowitego pokrycia zmiany poddawanej interwencji	DES
	Progresja blaszki miażdżycowej	DES
Rozlana w obrębie stentu (typ II wg Mehran)	Reakcja ściany naczynia/oporność leku	DES, operacja kardiochirurgiczna
Proliferacyjna (typ III wg Mehran)	Reakcja ściany naczynia/oporność leku	DES, operacja kardiochirurgiczna
Całkowita okluzja (typ IV wg Mehran)	Reakcja ściany naczynia/oporność leku	DES, operacja kardiochirurgiczna

POBA (*plain old balloon angioplasty*) — przezskórna angioplastyka balonowa; DES (*drug-eluting stents*) — stenty uwalniające substancje antyproliferacyjne

dań wskazujących na występowanie zjawiska brzożnej restenozy, późnej utraty światła naczynia, zakrzepicy w stencie, jak i zjawiska całkowitej niedrożności naczynia w obserwacji odległej, zdecydowały o zaprzestaniu stosowania brachyterapii w warunkach codziennej praktyki klinicznej [10, 11]. W badaniu SISR obejmującym populację chorych z restenozą w stencie metalowym potwierdzono skuteczność i bezpieczeństwo strategii polegającej na **wykonaniu angioplastyki z implantacją stentu uwalniającego sirolimus (SES, sirolimus-eluting stents)** w porównaniu ze standardową metodą leczenia z zastosowaniem wewnątrznaczyniowej brachyterapii. Pierwotny złożony punkt oceny końcowej obejmujący zgon, zawał serca i potrzebę wykonania ponownej rewaskularyzacji wystąpił w obserwacji 9-miesięcznej u 21,6% pacjentów poddanych brachyterapii i 12,4% chorych zrandomizowanych do grupy SES ( $p = 0,04$ ). Ponadto w grupie pacjentów leczonych z zastosowaniem SES obserwowano trend w kierunku mniejszej częstości występowania ponownego nawrotu zwężenia definiowanego na podstawie kryteriów angiograficznych (29,5 v. 19,8%;  $p = 0,07$ ) [12]. Ocena skuteczności i bezpieczeństwo leczenia restenozy w stencie za pomocą angioplastyki z implantacją stentu uwalniającego paklitaksel (PES, *paclitaxel eluting stent*) lub sirolimus (SES) w porównaniu z klasyczną POBA było przedmiotem badania ISAR-DESIRE. Do badania włączono pacjentów z objawową, angiograficznie potwierdzoną restenozą w stencie implantowanym w natywnej tętnicy wieńcowej. W obserwacji 6–8-miesięcznej stwierdzono, że częstość ponownego nawrotu zwężenia była istotnie niższa w grupie pacjentów poddanych angioplastyce z implantacją DES w porównaniu z POBA, niezależnie od rodzaju implantowanego stentu. Ponadto obserwowano trend w kierunku zmniejszenia częstości nawrotu zwężenia w subpopulacji chorych, u których implantowano SES (14,3%). Ten sam parametr kształtował się na poziomie 21,7% w grupie chorych leczonych za pomocą PES i 44,6% w populacji zrandomizowanej do POBA. W obserwacji 12-miesięcznej odnotowano istotnie mniejszą częstość ponownych zabiegów angioplastyki w grupie pacjentów leczonych za pomocą DES, a w szczególności przy użyciu SES (8% SES v. 19% PES;  $p = 0,02$ ) [13].

Niejednoznaczne wyniki licznych metaanaliz oceniających odległą skuteczność i bezpieczeństwo

zabiegów angioplastyki wieńcowej z implantacją stentów uwalniających substancje antyproliferacyjne wskazują na potencjalnie zwiększone ryzyko wystąpienia epizodu późnej i bardzo późnej (tj. > 12 miesięcy) zakrzepicy w tej grupie pacjentów. Do postulowanych patomechanizmów predysponujących do wystąpienia epizodu zakrzepicy w stencie, poza nieskutecznością stosowanej farmakoterapii, należą czynniki mechaniczne związane z brakiem optymalnego efektu zabiegu oraz stopień endotelizacji elementów konstrukcyjnych stentu w obserwacji odległej [14]. Alternatywną strategią leczenia nawrotu zwężenia w konwencjonalnym stencie stalowym jest wykonanie **angioplastyki z zastosowaniem cewników balonowych uwalniających paklitaksel**. W przeciwieństwie do DES, które zawierają małe, stopniowo uwalniane ilości leków antymitotycznych, zastosowanie przedłużonej, trwającej około 1 minuty inflacji cewnika balonowego pokrytego większą dawką leku pozwala na osiągnięcie odpowiedniego stężenia i równomiernej dystrybucji substancji antymitotycznej w ścianie naczynia. Dodatkową korzyścią związaną z użyciem DEB jest brak kolejnej warstwy elementów konstrukcyjnych stentu w świetle naczynia, a tym samym brak konieczności stosowania przewlekłej podwójnej terapii przeciwplatekowej.

Do badania PACCOCATH ISR włączono 52 pacjentów z restenozą w stencie, których randomizowano do leczenia z zastosowaniem balonu pokrywającego paklitakselem w dawce 3 mg na mm<sup>2</sup> powierzchni balonu [15]. Grupę kontrolną stanowili pacjenci poddawani klasycznej angioplastyce balonowej. W kontrolnej koronarografii wykonanej po 6 miesiącach obserwacji stwierdzono, że późna utrata światła w obrębie segmentu naczynia wynosiła  $0,03 \pm 0,48$  mm w grupie pacjentów poddawanych angioplastyce z zastosowaniem cewnika pokrytego paklitakselem w porównaniu z  $0,74 \pm 0,86$  mm w grupie kontrolnej ( $p < 0,002$ ). Częstość występowania restenozy wyniosła odpowiednio 5% v. 43% ( $p < 0,002$ ). Ponadto w obserwacji 12-miesięcznej w grupie badanej stwierdzono istotną redukcję częstości występowania poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych definiowanych jako: ponowna rewaskularyzacja zmiany poddawanej interwencji, zawał serca, niedrożność naczynia, udar mózgu i zgon (4% v. 31%;  $p < 0,01$ ). Zaobserwowana różnica wynikała przede wszystkim z istotnej redukcji częstości wykonywania ponownych zabiegów angioplastyki.



W odległej, pięcioletniej obserwacji pacjentów włączonych do badania PACCOCATH ISR I i II częstość występowania dużych zdarzeń sercowo-naczyniowych była istotnie mniejsza w grupie leczonej za pomocą DEB (59,3% *v.* 27,8%,  $p = 0,009$ ) [16].

Zgodnie z wytycznymi ESC w leczeniu restenozy w stencie konwencjonalnym należy rozważyć stosowanie DEB (IIa B), przy czym powyższe zalecenie dotyczy tylko urządzeń o udowodnionym w badaniach klinicznych profilu skuteczności i bezpieczeństwa w odniesieniu do poszczególnych typów zmian.

Wczesna objawowa restenoza powinna być leczona **ponowną angioplastyką wieńcową**. W przypadkach gdy restenozy mają charakter nawrotny oraz gdy możliwości leczenia inwazyjnego nie są korzystne, należy wykonać **zabieg kardiochirurgicznej rewaskularyzacji (I C)**.

Oddzielną kwestią pozostaje zjawisko restenozy w stentach uwalniających substancje antyproliferacyjne. Patomechanizm restenozy w DES ma zazwyczaj charakter wieloczynnikowy, zależny od właściwości mechanicznych, biologicznych oraz od techniki wykonywanego zabiegu. Wybór metody leczenia restenozy w DES zależy od rodzaju stentu, typu restenozy i związanego z tym wyjściowego mechanizmu powstania. Wyniki randomizowanych badań klinicznych wykazały istotne korzyści w leczeniu restenozy w tej subpopulacji pacjentów z użyciem DEB w porównaniu z POBA. W badaniu PEPCAD-DES zastosowanie DEB było związane z przeszło dwukrotną redukcją konieczności ponownej rewaskularyzacji (15,3% *v.* 36,8%;  $p < 0,005$ ) [17].

Strategia leczenia restenozy w DES oparta na **implantacji kolejnego stentu DES** również była weryfikowana w randomizowanych badaniach klinicznych. W badaniu ISAR-DESIRE porównywano skuteczność zabiegów angioplastyki wieńcowej z użyciem PES lub SES w leczeniu restenozy w stencie uwalniającym sirolimus [18]. Częstość występowania potwierdzonej angiograficznie restenozy w obserwacji ośmiomiesięcznej wyniosła 19,0% *versus* 20,6%, odpowiednio w grupie SES i PES, przy czym różnica ta była nieistotna statystycznie ( $p = 0,69$ ). Podobnie nie odnotowano różnic w zakresie częstości występowania złożonego punktu oceny końcowej uwzględniającego zgon, zawał serca oraz konieczność ponownej rewaskularyzacji. Niestety, ze względu na złożony patomechanizm oraz dostępne liczne metody terapeutyczne kwestia

optymalnego postępowania z pacjentami z restenozą w DES nadal pozostaje nierozstrzygnięta i jest przedmiotem toczących się badań klinicznych.

#### Piśmiennictwo

1. Gruntzig A.R., Senning A., Siegenthaler W.E. Nonoperative dilatation of coronary-artery stenosis: percutaneous transluminal coronary angioplasty. *N. Engl. J. Med.* 1979; 301: 61–68.
2. Somitsu Y., Ikari Y., Ue K. i wsp. Elastic recoil following percutaneous transluminal coronary angioplasty and Palmaz-Schatz stent implantation. *J. Invasive Cardiol.* 1995; 7: 165–172.
3. Nakatani M., Takeyama Y., Shibata M. i wsp. Mechanism of restenosis after coronary intervention. Difference between plain old balloon angioplasty and stenting. *Cardiovasc. Pathol.* 2003; 12: 40–48.
4. Rajagopal V., Rockson S.G. Coronary restenosis: a review of mechanisms and management. *Am. J. Med.* 2003; 115: 547–553.
5. Tanabe K., Serruys P.W., Grube E. i wsp. TAXUS III Trial: in-stent restenosis treated with stent-based delivery of paclitaxel incorporated in a slow-release polymer formulation. *Circulation* 2003; 107: 559–564.
6. Iofina E., Haager P.K., Radke P.W. i wsp. Sirolimus- and paclitaxel-eluting stents in comparison with balloon angioplasty for treatment of in-stent restenosis. *Catheter. Cardiovasc. Interv.* 2005; 64: 28–34.
7. Mehran R., Dangas G., Abizaid A. i wsp. Angiographic patterns of in-stent restenosis: classification and implications for long-term outcome. *Circulation* 1999; 100: 1872–1878.
8. Costa M.A. Treatment of drug-eluting stent restenosis. *Am. Heart J.* 2007; 153: 447–449.
9. Waksman R., White R.L., Chan R.C. i wsp. Intracoronary gamma-radiation therapy after angioplasty inhibits recurrence in patients with in-stent restenosis. *Circulation* 2000; 101: 2165–2171.
10. Holmes D., Teirstein P., Satler L. i wsp. 3-Year Follow-Up of the SISR (Sirolimus-Eluting Stents Versus Vascular Brachytherapy for In-Stent Restenosis). *J. Am. Coll. Cardiol. Interv.* 2008; 1: 439–448.
11. Stone G., Ellis S., O'Shaughnessy C. i wsp. Paclitaxel-eluting stents vs vascular brachytherapy for in-stent restenosis within bare-metal stents: the TAXUS V ISR randomized trial. *JAMA* 2006; 295: 1253–1263.
12. Holmes D., Teirstein P., Satler L. i wsp. Sirolimus-eluting stents vs vascular brachytherapy for in-stent restenosis within bare-metal stents the SISR randomized trial. *JAMA* 2006; 295: 1264–1273.
13. Kastrati A., Mehili J., von Beckerath N. i wsp. Sirolimus-eluting stent or paclitaxel-eluting stent vs balloon angioplasty for prevention of recurrences in patients with coronary in-stent restenosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 293: 165–171.
14. Finn A.V., Joner M., Nakazawa G. i wsp. Pathological correlates of late drug-eluting stent thrombosis: strut coverage as a marker of endothelialization. *Circulation* 2007; 115: 2435–2441.
15. Scheller B., Hehrlein C., Bocksch W. i wsp. Treatment of coronary in-stent restenosis with a paclitaxel-coated balloon catheter. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355: 2113–2124.
16. Scheller B., Clever Y.P., Kelsch B. i wsp. Long-term follow-up after treatment of coronary in-stent restenosis with a paclitaxel-coated balloon catheter. *JACC Cardiovasc. Interv.* 2012; 5: 323–330.
17. Rittger H., Brachmann J., Sinha A. i wsp. A randomized, multicenter, single-blinded trial comparing paclitaxel-coated balloon angioplasty with plain balloon angioplasty in drug-eluting stent restenosis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012; 59: 1377–1382.
18. Mehili J., Byrne R., Tiroch K. i wsp. Randomized trial of paclitaxel- versus sirolimus-eluting stents for treatment of coronary restenosis in sirolimus-eluting stents: the ISAR-DESIRE 2 (Intracoronary Stenting and Angiographic Results: Drug Eluting Stents for In-Stent Restenosis 2) study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010; 55: 2710–2716.